

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Recherches pour servir
à l'étude de la cholalurie

PAR

M. Edmond DOUMER

Né à Lille, le 22 Mars 1891

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Président : M. Marcel LABBÉ, Professeur

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, RUE DE VALOIS, 7

—
1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER

Anatomie descriptive		MM.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale			CUNÉO.
Histologie			PRENANT.
Anatomie pathologique			LETULLE.
Chimie			DESGREZ.
Physique			André BROCA.
Parasitologie			BRUMPT.
Bactériologie			BEZANÇON.
Physiologie			RICHER.
Pathologie expérimentale			ROGER.
Pathologie et thérapeutique générales			Marcel LABBÉ.
Pathologie externe			LECÈNE.
Pathologie interne			RENON.
Pharmacologie			POUCHET.
Thérapeutique			CARNOT.
Opérations et appareils			Pierre DUVAL.
Hygiène			Léon BERNARD.
Médecine légale			BALTHAZARD.
Histoire de la médecine			MÉNÉTRIÉR.
Cliniques médicales	{		Hôtel-Dieu
			Saint-Antoine
			Cochin
			Beaujon
Clinique thérapeutique	de la Pitié		
Clinique chirurgicale	{		Hôtel-Dieu
			Saint-Antoine
			Cochin
			Salpêtrière
Clinique obstétricale	{		Tarnier
			Baudelocque
			Pitié
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques			
— des maladies infectieuses			
— des maladies nerveuses			
— des maladies mentales			
— infantile médicale			
— d'hygiène de la première enfance			
— infantile chirurgicale			
— des voies urinaires			
— gynécologique			
— ophtalmologique			
— oto-rhino-laryngologique			
Physiologie appliquée à l'éducation physique			
Stomatologie			

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	DESMAREST.	LAIGNEL-LAVAST.	PHILIBERT.
ABRAMI.	DUVOIR.	LARDENNOIS.	KATHERY.
ALGLAVE.	FIESSINGER.	LE LORIER.	RETTERER.
BASSET.	GARNIER.	LEMIERRE.	RIBIERRE.
BAUDOIN.	GOUGEROT.	LEREBoullet.	RICHAUD.
BLANCHETIÈRE.	GUENIOT.	LEQUEUX.	ROUSSY.
BRANCA.	GUILLAIN.	LERI.	ROUVIÈRE.
CAMUS (J.).	GUILLEMINOT.	LÉVY-SOLAL.	SCHWARTZ.
CHEVASSU.	GRÉGOIRE.	MATHIEU.	TANON.
CHAMPY.	HEITZ-BOYER.	METZGER.	TERRIEN.
CHIRAY.	JEANNIN.	MOCOQUOT.	TIFFENEAU.
CLERC.	JOYEUX.	MULON.	VILLARET.
DEBRÉ.	LABBÉ (H.).	OKINCZYC.	

Par délibération en date du 9 décembre 1898, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE,

le Docteur E. DOUMER,

*Professeur à la Faculté de médecine de Lille,
Membre correspondant de l'Académie de médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*

A MA MÈRE,

A MES SŒURS,

A MES PARENTS ET A MES AMIS.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX,

EXTERNAT

M. le Professeur J.-L. FAURE (1921-1913).

M. le Professeur CHAUFFARD (1913-1914).

INTERNAT

M. le Professeur THOINOT (in memoriam) (1914).

M. le Docteur CAUSSADE (1919-1920).

M. le Docteur LAUBRY (1920-1921).

M. le Professeur M. LABBÉ (1921-1922).

A M. le Professeur agrégé GUILLAIN.

A. MM. les Docteurs LAROCHE, MILHIT, TROISIER.

MÉDECINS DES HOPITAUX

A. MM. les Docteurs TINEL, FLANDIN, BRODIN,
HUBER, ROUIER, BITH et NEPVEUX.

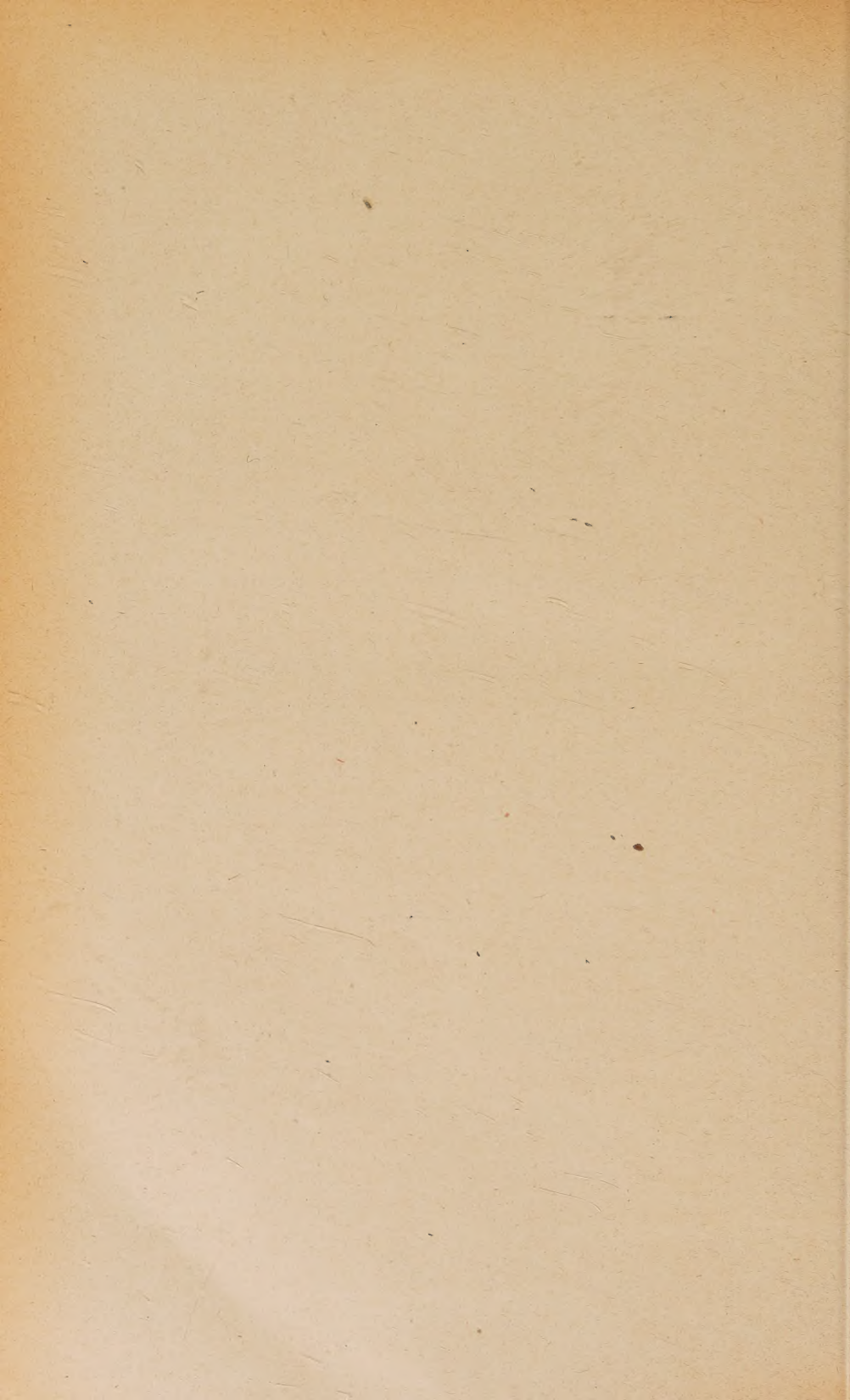
A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE LILLE

MM. les Professeurs : CALMETTE, CHARMEIL,
COMBEMALE, LAGUESSE, LAMBLING, LEMOINE, SUR-
MONT et WERTHEINER.

MM. les Professeurs agrégés : DUBOIS et GÉRARD.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

*M. le Docteur Marcel LABBÉ,
Professeur de pathologie et thérapeutique générales
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'Honneur.*



INTRODUCTION

Depuis plus de 20 ans, l'étude de la tension superficielle de l'urine a fait l'objet de travaux importants. Ils ont été orientés, dès le début, vers la recherche d'un moyen de déceler la présence de sels biliaires dans l'urine. Ils ont eu pour point de départ, en effet, le phénomène connu sous le nom de réaction de Hay : la chute de la fleur de soufre saupoudrée à la surface d'une urine d'ictérique, du fait de la présence de sels biliaires qui diminuent dans de notables proportions, la tension superficielle du liquide.

Le mémoire de MM. Cluzet et Frerckel, le travail de MM. Chauffard et Gourand ont mis en évidence l'intérêt clinique de la réaction de Hay ; mais on doit surtout son étude à M. Brulé, qui l'a très largement utilisée dans ses recherches. Cet auteur a étudié l'action de nombreux produits de l'urine sur la chute de la fleur de soufre et les conditions cliniques dans lesquelles cette réaction était positive. Il croit pouvoir conclure qu'une réaction positive permet d'affirmer la cholalurie, sauf exceptions faciles à dépister.

Dans un travail récent, M. Muller arrive aux mêmes conclusions.

C'est là un renseignement d'ordre qualificatif très intéressant ; mais il est purement qualitatif ; il ne permet pas la mesure du phénomène pathologique sur lequel on cherche à se renseigner. Et même, ce procédé d'étude paraît trop grossier pour permettre

une expérimentation dont les résultats soient susceptibles de donner des conclusions indiscutables et certaines.

D'autres auteurs se sont attachés à mesurer de façon précise la tension superficielle de l'urine. Ils ont étudié par ce procédé de mesure plus scientifique et plus rigoureux l'action des constituants de ce liquide organique (Cluzet et Frenckel, Lyon Caen, Billard et Dieulafé, Zung).

Dans l'ordre expérimental, leurs recherches que nous aurons l'occasion d'exposer dans le cours de ce travail, car nous aurons à utiliser leurs résultats, mènent aux constatations suivantes :

La tension superficielle d'une urine n'est pas en rapport avec sa densité, ni sa concentration moléculaire.

Les substances minérales de ce liquide organique n'ont pas la propriété d'abaisser par elles-mêmes sa tension superficielle. Et parmi ses produits organiques *connus*, il n'existe pas non plus de substances abaissantes, sauf, (en plus des sels biliaires) les peptones, l'acetone et les acides gras des sujets acidotiques, l'hémoglobine et certaines substances médicamenteuses. Ce sont de causes d'erreurs assez rares et faciles à connaître. Cependant le problème n'est certainement pas aussi simple qu'on pourrait le croire. M. Troisième insiste sur l'action abaissante de certains dérivés imparfaits de la dégradation des protéiques qui pourraient se trouver dans l'urine. MM. Billard et Perrin ont trouvé un rapport étroit entre la tension superficielle de l'urine et sa toxicité mesurée par la méthode de Bouchard, et soulèvent

l'hypothèse de l'action abaissante de certains produits toxiques mal connus du non-dosé urinaire auquel on a jusqu'ici trop facilement refusé de prêter attention.

Dans l'ordre clinique, les recherches de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard montrent qu'on aurait tort de réserver aux sels biliaires la propriété d'agir de façon sensible sur la tension superficielle de l'urine. Après plus de 300 mesures, ces auteurs n'ont pas trouvé de démarcation nette et bien tranchée, entre les chiffres de tension superficielle des urines normales, et ceux des urines de sujets hépatiques ou nettement cholaluriques. Un abaissement prononcé, qui porte la tension superficielle du liquide au dessous de 850, répond sans doute, dans 90 % des cas, à un état hépatique manifeste.; mais il se trouve, dans 10 % des cas, sur des urines de sujets absolument normaux. Aussi ces auteurs sont beaucoup moins affirmatifs que ceux qui se sont engagés avant eux dans la voie de ces recherches. Ils n'ont pas cru pouvoir donner de limite de tension superficielle à partir de laquelle on puisse affirmer la cholalurie en toute certitude.

Et leur travail met en évidence la complexité du problème.

En lui-même, en effet, le chiffre de la tension superficielle ne peut pas donner de renseignements précis, car en dehors de toute influence pathologique, les chiffres obtenus par MM. Gilbert, Chabrol et Bénard, sur des urines normales, varient dans de très larges limites pour des raisons dont il faudrait pouvoir tenir compte.

Pour serrer le problème de plus près, et obtenir des renseignements plus faciles à interpréter, nous

nous sommes attachés à étudier les causes de cette complexité. Nous avons entrepris l'étude physique du problème de façon à nous dégager de ces causes d'incertitude.

Dans ces recherches, nous avons été guidés par notre père, le professeur Doumer. La partie physique de ce travail est le résultat d'une œuvre commune et d'une collaboration étroite qui n'a été féconde que grâce à ses conseils et à ses directives. Nous devons à M. le Professeur Lambling qui a mis à notre disposition les ressources de son laboratoire, l'appui le plus précieux.

Nous avons poursuivi ces recherches auprès de nos maîtres. M. le Docteur Caussade et M. le Docteur Laubry dont la bienveillante attention nous a été de grand secours et qui nous ont conduits à envisager le problème au point de vue de ses applications pratiques.

Notre maître, le Professeur Marcel Labbé nous a guidés vers l'application de ces données physiques à l'étude des troubles de la fonction cholalique du foie. Nous devons à ce que nous avons appris auprès de lui sur l'insuffisance hépatique, d'avoir su comment interpréter et comprendre nos résultats expérimentaux. Nous lui devons surtout d'avoir dirigé, dans une voie qui sera sans doute féconde, ces recherches dont nous lui faisons respectueusement hommage.

CHAPITRE I

Les raisons des variations de la tension superficielle de l'urine

Le chiffre de la tension superficielle d'une urine, considéré en lui-même, ne peut pas renseigner de façon précise sur l'élimination de substances abaissant la tension superficielle de ce liquide.

Ceci ressort des faits que voici, connus pour la plupart, mais auxquels on a négligé d'accorder jusqu'ici l'attention qu'ils méritent.

1° L'abaissement de cette tension superficielle n'est pas proportionnel au taux de ces substances. Il obéit à une loi différente, plus complexe, inconnue jusqu'ici.

Voici un exemple qui le montre :

Nous avons dilué une urine d'ictérique à des taux différents dans une solution de chlorure de sodium de même concentration que les chlorures de cette urine. Nous avons mesuré la tension superficielle de ces solutions.

Voici nos résultats :

Taux de la dilution	Tension superficielle	Abaissement	Proportion de l'abaissement
100 %	760	240	1
75 %	781	219	0,91
50 %	804	196	0,81
25 %	851	149	0,62
12,5 %	912	88	0,36

On se rend compte, qu'à considérer les abaissements obtenus, il est impossible de dire pour chacune de ces solutions, même de façon très approximative, quel est le taux de la dilution, c'est-à-dire la proportion relative des substances abaissantes.

2° La tension superficielle d'une urine varie d'autre part avec le taux de certaines substances qui ne sont pas abaissantes par elles-mêmes, tels les sels minéraux, en particulier les chlorures. C'est un fait que MM. Billard et Dieulafoy ont mis en évidence.

Voici une expérience dont les résultats montrent l'ordre de grandeur du phénomène.

Nous avons dilué une urine au $\frac{1}{2}$ dans différentes solutions de chlorure de sodium dans de l'eau distillée, de façon à ce que toutes ces solutions soient également riches en substances abaissantes mais plus ou moins chargées en chlorure de sodium.

Voici nos résultats :

Concentration en N a Cl	Tension superficielle
4 gr. 10 ‰	917
7 gr. 35 —	904
10 gr. 60 —	894
13 gr. 85 —	886
17 gr. 10 —	882

3° La tension superficielle d'une urine varie de plus, indépendamment de toute autre condition, suivant qu'elle est acide ou alcaline.

Tension superficielle

	U fraîche et acide	U alcali- nisée
Urines : I (suj. normal)	903	925
II (suj. normal)	867	892
III (suj. normal)	837	869
IV (s. ictérique)	772	801
V (s. ictérique)	742	778

La réaction du milieu a donc une influence dont il faudrait tenir compte, et qui n'a pas été jusqu'ici prise en considération, du moins à notre connaissance.

Le fait, cependant, pouvait être prévu ; on sait, en effet, que de nombreux produits, tels les acides gras et les acides biliaires eux-mêmes, sont beaucoup plus abaissants à l'état d'acide qu'à l'état de sel ; nous avons montré que les substances abaissantes de la peptone sont aussi plus actives en milieu acide qu'en milieu alcalin.

4° On sait enfin que la tension superficielle de l'urine varie dans des proportions énormes chez le même individu, d'un moment à l'autre de la journée, en même temps que varie le débit de l'urine. Voici en effet le résultat des mesures faites sur un sujet normal.

Heures	Débit de l'urine par heure	Tension superficielle
8 h. $\frac{1}{2}$ }	77 cc.	863
10 h. $\frac{1}{2}$ }	40 cc.	838
12 h. $\frac{1}{2}$ }	47 cc.	846
14 h. }	134 cc.	924
15 h. }	120 cc.	947
16 h. }		

Pour ces raisons, le chiffre de la tension superficielle d'une urine, soumis à varier pour des raisons si nombreuses, ne peut pas être considéré comme une caractéristique de la valeur et de l'importance qu'a prise, chez le sujet considéré, l'élimination urinaire de substances abaissantes.

On réduit au minimum l'influence des actions secondaires qui compliquent le problème en opérant sur les urines du matin, qui sont toujours relativement concentrées. Mais la précaution n'est pas suffisante, car le débit de l'urine, dans ces conditions, varie encore d'un sujet à l'autre et même d'un jour à l'autre chez le même individu, dans des proportions qui empêchent de négliger son influence.

CHAPITRE II

Les lois de l'action abaissante des sels biliaires en solution chlorurée sodique

Pour obtenir des renseignements plus intéressants et plus faciles à interpréter, il faudrait pouvoir se dégager de ces causes d'erreurs : actions des chlorures, variations du débit de l'urine, etc.

En somme, au lieu de considérer en lui-même le chiffre de la tension superficielle, qui ne peut pas nous donner de précisions, il faudrait trouver le moyen d'en tirer la quantité de substances abaissantes que contient par litre l'urine examinée ; connaissant le débit de la sécrétion rénale, on en déduirait facilement la valeur de l'élimination urinaire de ces substances pendant un laps de temps donné. On aurait ainsi la mesure de cette élimination.

Mais pour trouver le taux des substances abaissantes de l'urine à partir du chiffre de sa tension superficielle, il faudrait connaître la loi de l'action abaissante de ces substances, et les lois de l'action abaissante indirecte qu'exercent certains produits tels les chlorures.

Pour découvrir ces lois nous avons entrepris des recherches physiques qui sont résumées ci-dessous.

Nos recherches ont porté d'abord sur l'action abaissante des sels biliaires, qui sont de l'avis de tous les plus importants et les plus actifs des produits abaissants de l'urine.

Elles ont été faites en collaboration avec le M. professeur Doumer ; elles ont été publiées déjà, et leurs résultats n'ont pas été discutés. Aussi nous nous dispenserons de les exposer à nouveau en détail, d'autant plus que cet exposé est fort abstrait et presque purement mathématique.

Nous renverrons à nos publications antérieures (1) ceux qui voudraient étudier et discuter les bases physiques et mathématiques de ce travail. Nous nous contenterons ici de donner les conclusions qui se dégagent des faits que nous avons apportés.

La tension superficielle de l'eau distillée diminue sous l'influence de quantités croissantes de glycocholate de soude, suivant une courbe régulière qui tend vers une limite, et qui a déjà retenu l'attention de nombreux expérimentateurs.

Nous avons étudié cette courbe et nous en avons trouvé l'expression mathématique. C'est une formule logarithmique, de la forme de celles qui expriment la somme des termes d'une progression géométrique décroissante. Cette expression nous donne la loi du phénomène.

L'adjonction de chlorure de sodium en solution aqueuse pure de glycocholate de soude agit, de façon indirecte, sur la tension superficielle de la solution pour augmenter son abaissement.

Nous avons trouvé que la présence de chlorure de sodium ne modifiait pas la loi générale suivant laquelle le glycocholate de soude agit sur la tension superficielle de l'eau. Le sel minéral augmente seulement le

(1) C. R. Soc. de Biologie. 12 Février, 12 Mars, 11 Avril et 17 Décembre 1921.

pouvoir abaissant du sel biliaire qui agit en solution chlorurée sodique, comme agirait, dans l'eau distillée pure, une quantité de ce produit 2 fois, 3 fois ou 4 fois plus grande.

Et nos expériences nous ont montré que l'augmentation de ce pouvoir abaissant, qui varie avec le taux du chlorure de sodium, est proportionnel à la racine carrée de ce taux.

L'ensemble de ces lois se résument en une formule mathématique relativement simple.

La voici :

$$y = \frac{a}{1-q} \left[1 - q^{x(1+k\sqrt{z})} \right]$$

y = abaissement de la T. S.

(celle de l'eau = 1.000).

x = taux du glycocholate de soude.

(Unité : le décigramme par litre).

z = taux du chlorure de sodium.

(Unité : le gramme par litre).

a = 30

q = 0,859

k = 1,90

Cette expression, dont nous avons vérifié l'exactitude par de nombreuses expériences, donne l'abaissement de la tension superficielle du liquide en fonction du taux du chlorure de sodium et de celui du sel biliaire. Elle permet de trouver le taux du sel biliaire contenu dans une solution de glycocholate de soude et de chlorure de sodium, pourvu qu'on connaisse la tension superficielle du liquide et le taux du chlorure.

L'action abaissante du taurocholate de soude obéit à la même loi que celle du glycocholate de soude, à cette différence près que le pouvoir abaissant du taurocholate est légèrement inférieur à celui du sel biliaire précédemment étudié.

En solution aqueuse de ces deux sels biliaires, le taurocholate de soude agit comme agirait à sa place dans la solution la quantité de glycocholate de soude à laquelle il correspond, étant donné son pouvoir abaissant.

La formule qui permet de doser le glycocholate de soude, lorsqu'il est seul dans la solution, permet donc, en solution de ces deux sels biliaires de doser l'ensemble de ces substances, pourvu qu'on consente à les exprimer et à les traduire en glycocholate de soude.

Cette formule n'est applicable cependant que dans certaines limites de tension superficielle et de concentration saline ; car nos lois ne sont exactes que dans ces limites.

Il faut que la concentration saline soit inférieure à 20 grammes par litre. Au-delà, comme nous l'avons montré, l'action du chlorure de sodium se complique du fait d'actions secondaires que nous avons étudiées. Mais c'est une concentration que ne dépasse pas le taux des chlorures de l'urine. Dans ces conditions, ces actions secondaires sont négligeables.

Il faut, d'autre part, que la tension superficielle du liquide soit supérieure à 800. Pour des chiffres plus bas, l'action des sels biliaires sur la tension superficielle de l'eau s'écarte progressivement de nos lois. Il est facile de se placer au besoin dans des conditions favorables à la mesure. Il suffit de diluer

le liquide au $1/2$ ou au $1/3$ de façon à diminuer dans la solution examinée le taux de la substance abaissante. On opère à nouveau sur cette dilution.

Une simple multiplication par 2 ou par 3 du chiffre obtenu donnera le taux du sel biliaire dans la solution primitive.

Nous pouvons donc conclure :

Les lois de l'action abaissante des sels biliaires en solution chlorurée sodique sont maintenant connues, au moins dans certaines limites largement suffisantes.

Ces lois nous donnent le moyen de doser les sels biliaires en solution chlorurée sodique à partir de deux renseignements : la tension superficielle du liquide, le taux de ses chlorures.

A partir de ces renseignements le taux des sels biliaires se tire de l'expression mathématique que nous avons posée.

En pratique, nous montrerons qu'on peut remplacer le calcul de cette expression logarithmique par la manœuvre d'une règle à calcul spéciale très simple qui donne le résultat cherché par simple lecture.

CHAPITRE III

L'action des substances de l'urine sur la tension superficielle de l'eau

Ce procédé de mesure applicable en solution chlorurée sodique de sels biliaires, nous permet-il de mesurer le taux des sels biliaires dans l'urine ?

Une première difficulté se présente : l'urine suivant les cas est alcaline ou plus ou moins acide, et la réaction du milieu agit de façon indirecte sur la tension superficielle du liquide. Pour supprimer son influence et se mettre à l'abri de cette cause d'erreur, il suffit d'alcaliniser légèrement le liquide avant de mesurer sa tension superficielle, de façon à se placer toujours dans les mêmes conditions.

Cela fait, est-il possible de doser les sels biliaires dans l'urine, comme on le fait dans l'eau salée ? Il faudrait pour cela :

1° Que les sels biliaires soient ses seules substances abaissantes vraies ;

2° Que les chlorures soient ses seules substances capables d'une action abaissante indirecte.

Nous étudierons d'abord ce second point. Les chlorures ne sont pas les seules substances abaissantes indirectes de l'urine ; d'autres sels minéraux ont les mêmes propriétés. Mais, à taux égal, l'action abaissante indirecte des sulfates est inférieure à celle des chlorures ; celle des phosphates est plus faible encore. D'autre part, les chlorures sont toujours dans l'urine, par rapport aux sulfates et aux phosphates, en propor-

tions tellement prédominantes que les variations de leur taux sont les seules capables d'exercer une action pratiquement appréciable. Nous pourrions en clinique négliger la présence des autres sels minéraux.

Quand aux autres substances qui entrent dans la composition de l'urine, elles n'ont aucune action abaissante indirecte. Cela a été prouvé pour l'urée, l'urate de soude et la glucose (Lyon-Caen). Or ces substances sont les seules qu'on puisse trouver dans l'urine, dans la très grande majorité des cas, à un taux suffisant pour que leur effet puisse balancer celui des chlorures.

Ces considérations nous autorisent donc à penser qu'au point de vue des actions abaissantes indirectes, il suffirait en pratique de tenir compte du taux des chlorures. Nous montrerons plus loin que cela est exact, en effet.

Mais les sels biliaires sont-ils les seules substances abaissantes vraies de l'urine ? Les produits connus qui entrent de façon habituelle dans la composition de ce liquide n'ont pas la propriété de diminuer sa tension superficielle. Ceci ressort des recherches de MM. Cluzet et Frenckel, de M. Lyon-Caen, de M. Troisier. Nos recherches personnelles ont entièrement confirmé les résultats de ces auteurs.

Les sels minéraux ne sont pas abaissants par eux-mêmes ; ils n'exercent qu'une action indirecte dont nous venons de discuter l'importance.

L'urée et l'urate de soude n'ont pas d'action sur la tension superficielle de l'eau.

De même l'ammoniaque, lorsqu'il est à l'état de sel d'ammonium ; c'est sous cette forme qu'on le

trouve, sauf dans les urines fermentées ; on évitera d'utiliser pour ces mesures des urines fermentées.

De même la créatine, les bases puriques et pyrimidiques, la plupart des acides aminés.

Les phénols qu'on trouve à l'état de phényl-sulfates ne sont pas abaissants non plus.

Et la présence de sucre ou d'albumine ne peut gêner car ils ne diminuent pas la tension superficielle de l'eau.

En réalité, à part les sels biliaires, les seules substances connues dont la présence soit susceptible parfois d'expliquer l'effet abaissant constaté sont les peptones, l'acétone et les acides gras des sujets acidotiques et certaines substances médicamenteuses. Et ces produits, dont il est facile de connaître ou de déceler la présence ne se rencontrent que dans des cas particuliers assez rares.

Cependant nous ne pouvons pas affirmer que, dans tous les autres cas, l'abaissement de la tension superficielle du liquide soit le résultat de la présence de sels biliaires.

Il faudrait pour M. Troisier tenir compte de l'action abaissante de certains produits imparfaits du métabolisme des protéiques qu'on peut trouver dans toute urine. Les produits indiqués par M. Troisier (leucine, histidine, alloxane, acides barbiturique et parabanique) n'ont une influence appréciable qu'à de fortes concentrations (10 gr. par litre). Aux concentrations auxquelles l'ensemble de ces substances peut se trouver dans ce liquide organique, il paraît difficile de penser que leur présence puisse se manifester de façon très sensible.

Mais il existe en plus, dans le non-dosé urinaire, qui est fort important, de nombreuses substances tout-à-fait mal connues. Nous ne sommes pas certains qu'elles soient toutes inactives au point de vue qui nous occupe, et incapables d'agir de façon sensible sur la tension superficielle de l'eau, à de faibles concentrations.

On a, tout au contraire, de sérieuses raisons de penser que certains de ces produits peuvent être incriminés, car on n'a pas fait la preuve d'une cholestérolurie physiologique ; cependant la tension superficielle des urines normales est toujours inférieure à celle de l'eau et parfois notablement abaissée.

Donc, nous ne sommes pas certains, par notre procédé de mesure, de doser les sels biliaires et eux seuls. Mais nous allons montrer qu'on peut au moins, de cette façon, obtenir en clinique la mesure du taux de l'ensemble des substances abaissantes contenues dans l'urine.

CHAPITRE IV

La mesure du taux des substances abaissantes de l'urine

Les lois à partir desquelles nous avons établi notre procédé de dosage des sels biliaires en solution chlorurée sodique ne sont pas spéciales à l'action des sels biliaires. Ces lois commandent aussi les modifications de la tension superficielle de l'eau qu'entraîne la présence de certaines autres substances abaissantes.

Nous l'avons prouvé en particulier pour les peptones, (1) qui étaient jusqu'ici après les sels biliaires les plus incriminés des produits abaissants de l'urine. Les solutions de peptone subissent elles aussi l'action indirecte du chlorure de sodium.

Ces lois semblent donc de portée générale.

Le procédé de mesure qui en est tiré n'est pas susceptible cependant, au moins à première vue, de doser indifféremment les unes ou les autres de ces substances ou leur ensemble. Car, si l'expression logarithmique qui traduit ces lois et permet de les interpréter a toujours la même forme mathématique, elle varie, pour les différents produits abaissants, dans la valeur de ses constantes.

Et lorsque varient ces constantes, les courbes d'abaissement qui répondent à chacune de leurs valeurs ne sont pas absolument superposables.

(1) C. R. Soc. de Biologie 11 Février 1922.

Mais il est facile de se rendre compte que toutes ces courbes de même famille sont largement tangentes à l'origine et presque jointives sur une grande partie de leur étendue. Elles ne s'écartent sensiblement que lorsque la tension superficielle est relativement basse et tend vers les limites différentes qu'elle doit atteindre.

Dans les limites dans lesquelles ces courbes sont suffisamment jointives, l'erreur serait légère et sensiblement au dessous des besoins de la clinique si l'on utilisait indifféremment, pour les mesures, les constantes caractéristiques de l'une ou de l'autre d'entre elles.

Dans ces limites, qu'il nous suffira de préciser, nous pouvons donc espérer, à partir de la formule qui répond aux plus importantes des substances abaissantes de l'urine, les sels biliaires, doser aussi les autres avec une approximation largement suffisante en clinique.

L'expérimentation prouve que ces considérations théoriques sont valables.

EXPÉRIENCE I

Nous avons dilué de l'urine au 1 2 dans de l'eau distillée légèrement alcalinisée et plus ou moins fortement chargée en chlorure de sodium, de façon à réaliser des dilutions des substances abaissantes de cette urine, en proportions identiques, mais en présence de concentrations de chlorure de sodium différentes.

Si notre procédé de mesure, qui tient compte de la concentration saline, est applicable, il doit nous

donner, dans ces conditions, le même taux de substances abaissantes pour chacune de ces solutions.

Voici nos résultats.

1^o Urine de sujet normal diluée au 1/2 :

Concentration en Na Cl	Taux des substances abais.
------------------------	----------------------------

4 gr. 10 %	6.60
7 — 35	6.33
10 — 60	6.20
13 — 85	6.07
17 — 10	5.80

2^o Urine d'ictérique, diluée au 1/3.

Concentration en Na Cl.	Taux des subst. abais.
-------------------------	------------------------

3 gr. 50 %	10.25
7 —	10.02
10 — 50	9.82
14 —	9.64
17 — 50	9.30

Les chiffres trouvés varient légèrement avec la concentration saline ; cela est dû aux actions secondaires du chlorure de sodium dont nous n'avons pas tenu compte. Mais les différences entre les résultats de ces mesures sont de l'ordre du 1/8^e, alors que le taux des chlorures varie de 3 à 17 grammes par litre. L'approximation nous semble suffisante. Et nous savons maintenant que nous interprétons de façon satisfaisante l'influence des chlorures sur l'action abaissante des substances de l'urine.

EXPÉRIENCE II

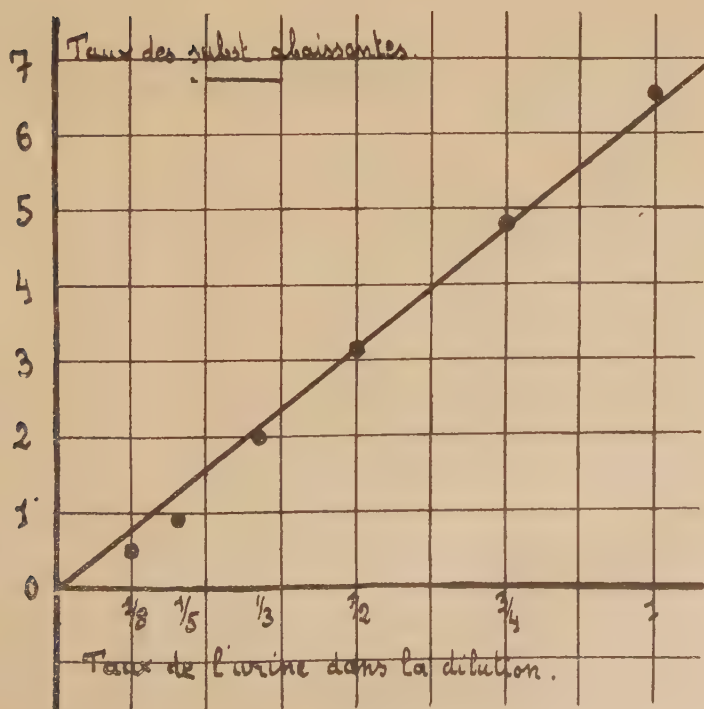
Nous avons dilué de l'urine, en proportions variables, dans une solution de chlorure de sodium à 10 grammes par litre. Dans chacune des solutions ainsi obtenues nous avons dosé par notre procédé

le taux des substances abaissantes. Il est évident que ce taux était proportionnel à la concentration de l'urine dans le liquide ; nous devons trouver, dans ces différentes solutions, des taux de substances abaissantes proportionnels au taux de l'urine.

Voici nos résultats :

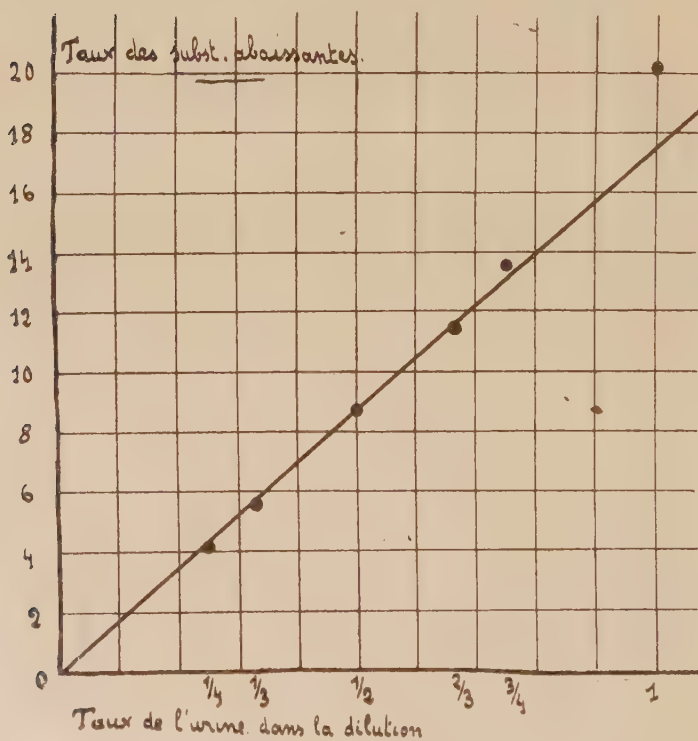
1° Urine de sujet normal :

Taux de la dilution	Taux des substances abaissantes
100 %	6.55
75 %	4.70
50 %	3.10
33 %	2.00
20 %	0.90
12.5 %	0.50



2^o Urine d'ictérique :

Taux de la dilution	Tension superficielle	Taux des substances abaissantes
100 %	816	20.10
75 %	835	13.60
66 %	856	11.40
50 %	878	8.73
33 %	912	5.60
25 %	934	4.12



Sans doute la concordance n'est parfaite que dans certaines limites ; les points qui représentent les résultats de ces mesures ne sont pas tout, en effet,

sur les droites sur lesquelles ils devraient se trouver. Mais on se rend compte que l'erreur est légère et pourrait être pratiquement négligée.

L'erreur n'est appréciable que dans deux conditions: pour des dilutions d'urine très étendues, qui ne contiennent relativement que très peu de substances abaissantes, et pour des solutions qui en contiennent beaucoup, dont la tension superficielle, par conséquent, est relativement basse.

Dans le premier cas, nous ferons remarquer que des taux aussi faibles en substances abaissantes ont été obtenus par dilution artificielle poussée fort loin. On pourra constater, par la suite de ce travail que ces conditions défavorables à la mesure ne se rencontrent guère en clinique, et que l'élimination normale de substances abaissantes est le plus souvent largement suffisante, à elle seule, pour porter le taux de ces substances dans l'urine au-dessus de ces chiffres très bas.

Dans le deuxième cas, c'est-à-dire pour des solutions dont la tension superficielle est relativement basse, l'écart entre les points expérimentaux et la droite théorique est une conséquence des raisons sur lesquelles nous avons longuement insisté au début de ce chapitre. Les courbes d'abaissement qui sont à la base de ce dosage ne sont pas absolument superposables lorsqu'on les calcule pour le glycocholate de soude et pour d'autres substances. Elles ne sont suffisamment jointives que dans certaines limites; nous nous trouvons ici en dehors de ces limites.

Mais l'expérience nous permet de les préciser; nos recherches nous permettent de dire, qu'en opérant

sur des solutions dont la tension superficielle est supérieure à 835, notre procédé de mesure nous donne, dans tous les cas, un facteur qui varie proportionnellement au taux des substances abaissantes dans la solution.

Voici en effet les résultats de quelques unes de nos expériences, auxquels nous comparons les chiffres exactement proportionnels, calculés d'après les moyennes des résultats expérimentaux, qu'il aurait fallu théoriquement obtenir :

		Taux des substances abaissantes trouvés	Chiffres théoriques
Sujet 1 (normal) :	Urine	7	6,6
	U au 1/2.....	3,2	3,3
	U au 1/3.....	1,9	2,2
Sujet 2 (normal) :	Urine	9,7	9,4
	U au 1/2.....	4,5	4,7
Sujet 3 (normal) :	Urine	3,2	3,2
	U au 1/2.....	1,5	1,6
Sujet 4 (ictérique) :	U au 1/2.....	12	11,4
	U au 1/4.....	5,4	5,7
Sujet 5 (ictérique) :	U au 1/3.....	10,2	10
	U au 1/6.....	5	5
Sujet 6 (ictérique) :	U au 1/3.....	8,80	8,30
	U au 1/6.....	3,90	4,15

on peut voir que l'approximation est suffisante pour les besoins de la clinique.

C'est là ce que nous cherchions à obtenir. Nous ne pouvons faire davantage. Nous ne pouvons espérer obtenir, dans tous les cas, un chiffre qui nous donne en poids la quantité de ces substances contenues dans un litre d'urine. Cela est impossible, parce que nous ne connaissons pas toutes ces substances, ni à plus forte raison, quel est leur pouvoir abaissant pour une concentration donnée.

Nous trouvons seulement, dans chaque cas particulier, la quantité de glycocholate de soude à laquelle correspondent les substances abaissantes de l'urine examinée, de par leurs propriétés abaissantes. Nous les dosons en glycocholate de soude. Aussi le chiffre obtenu doit-il être considéré comme un simple coefficient.

Mais la mesure de ce coefficient présente sur la mesure simple de la tension superficielle, des avantages sérieux.

Il est dégagé des influences indirectes qui compliquent l'action des produits abaissants de l'urine et modifient, indépendamment de leur taux, le chiffre de la tension superficielle du liquide.

Il varie proportionnellement au taux des substances abaissantes dans la solution étudiée, et peut être considéré comme la mesure de ce taux.

De ce fait, il permettra de tenir compte des variations du débit de l'urine ; on en pourra tirer, connaissant ce débit, la mesure de l'élimination urinaire de ces substances abaissantes par unité de temps.

On obtiendra ainsi la mesure du phénomène dont les variations sont susceptibles de fournir au clinicien

des données intéressantes et sur lequel le chiffre de la tension superficielle, considéré en lui-même, ne peut pas renseigner avec une précision suffisante, pour les raisons que nous avons exposées.

CHAPITRE V

La technique de la mesure du taux des substances abaissantes de l'urine

Par ce procédé, la mesure du taux des substances abaissantes de l'urine est extrêmement simple, bien qu'elle ait à sa base une formule logarithmique.

Pour trouver ce taux, il faut :

1° Alcaliniser légèrement l'urine au moyen de lessive de soude fraîche, non carbonatée, jusqu'à légère teinte bleue au papier tournesol.

2° Mesurer la tension superficielle de cette urine alcalinisée, après l'avoir filtrée ou après avoir laissé déposer le précipité qui s'est formé parfois.

3° Doser ses chlorures par l'un des procédés couramment en usage dans tous les laboratoires.

Nous savons que si la tension superficielle de l'urine est inférieure à 835, sa mesure ne peut mener de façon suffisamment exacte au dosage de ses substances abaissantes. Il faut, dans ces conditions, diluer l'urine au $\frac{1}{2}$, au $\frac{1}{3}$ ou au $\frac{1}{4}$ dans de l'eau salée à 10 gr. par litre, et mesurer à nouveau la tension superficielle de cette solution. On dosera les substances abaissantes dans cette dilution, en tenant compte naturellement pour le calcul des modifications apportées par la dilution au taux des chlorures.

A partir de ces renseignements de tension superficielle et de concentration saline, le taux des substances abaissantes de la solution étudiée (urine ou dilution d'urine) peut être donné par la résolution

de l'équation que nous avons posée page 17 et dont nous avons précisé la signification. Nous avons donné les éléments de ce calcul. Nous ne les exposons pas à nouveau ; nous préférons indiquer ici un moyen beaucoup plus simple d'obtenir ce résultat.

Règle à calcul. — En nous basant sur les propriétés bien connues de la règle à calcul, nous avons établi, à partir de cette expression mathématique, le modèle d'une règle à calcul très simple qui donne par simple lecture le résultat de l'opération.

Cette règle présente deux tablettes fixes qui portent, l'une, la graduation des tensions superficielles, l'autre, celle des concentrations en chlorure de sodium. Entre ces deux tablettes glisse une règlette mobile qui porte une graduation en regard de chacune de celles qui sont fixes.



Son maniement est aisé. On met en regard du trait de T. S. = 1.000, le 0 de la graduation mobile correspondante ; on lit, en regard du trait qui répond à la tension superficielle trouvée pour l'urine, le chiffre de la graduation mobile correspondante : 12 par exemple. On met alors, en regard du trait qui répond sur la seconde tablette fixe à la concentration saline de 10 grammes par litre, le trait 12 de la graduation mobile correspondante ; sur cette graduation, on lit en regard du trait qui répond à la concentration

saline de l'urine examinée, le chiffre qui lui correspond.

Ce chiffre donne en centigrammes par litre le taux du glycocholate de soude de l'urine examinée, ou plus exactement le taux des substances abaissantes de cette urine exprimées en glycocholate de soude.

Nous avons négligé d'insister sur la façon d'obtenir l'un des renseignements que nous avons à utiliser : le chiffre de la tension superficielle de l'urine. Il n'entre pas en effet dans le cadre de ce travail d'étudier la technique de cette mesure, qui a d'ailleurs fait l'objet déjà de publications nombreuses.

Pour obtenir ce chiffre, on peut utiliser à son choix l'un quelconque des procédés qui ont été décrits et recommandés, pourvu qu'il soit satisfaisant et permette de bonnes mesures.

Nous devons indiquer cependant la méthode et l'appareil que nous avons utilisés pour nos recherches. Nous avons employé la méthode stalagmométrique et la pipette de Duclaux. On sait (Lyön-Caen) que cette pipette et ce procédé ne permettent pas de faire de bonnes mesures lorsqu'on laisse les gouttes tomber rapidement en chute libre. Il faut que ces gouttes se forment et tombent lentement. Il faut de plus, pour trouver le chiffre exact de la tension superficielle, comparer toujours le nombre de gouttes du liquide examiné au nombre de gouttes d'eau distillée obtenu sous la même vitesse de chute.

Pour nous placer dans ces conditions, nous avons utilisé le dispositif suivant :

L'extrémité supérieure de la pipette de Duclaux est réunie par un tube de caoutchouc à l'extrémité

effilée d'une burette de Mohr qu'on renverse dans une éprouvette de 500 cc. pleine d'eau. Lorsqu'on vide cette éprouvette au moyen d'un siphon, le niveau de l'eau baisse dans la burette de Mohr, et le liquide à examiner se trouve aspiré dans la pipette de Duclaux.

Lorsque ce liquide a dépassé le trait marqué sur la pipette, on élève progressivement le niveau de l'eau dans l'éprouvette par le moyen d'un réservoir (un bocal à urines de 6 litres) et d'un second siphon plus effilé. Au fur et à mesure qu'elle se remplit, les gouttes se forment à l'extrémité de la pipette et tombent avec toute la lenteur désirable, car on effile le siphon de façon à ce que la pipette se vide en 5 minutes environ.

Si l'on utilise toujours le même siphon, et si on prend soin de remplir le réservoir au même niveau avant chaque expérience, la durée de la mesure est toujours la même, et les nombres de gouttes obtenus pour l'urine et l'eau distillée ont été obtenus dans les mêmes conditions.

CHAPITRE VI

Sur l'élimination des substances abaissantes chez le sujet normal

Le chiffre obtenu par la mesure du taux des substances abaissantes de l'urine n'est pas intéressant à considérer en lui-même ; il varie, comme la tension superficielle de ce liquide, avec le débit de l'urine qui dilue plus ou moins les produits éliminés par le rein.

Mais il permet de trouver ce qu'il est intéressant de connaître : la quantité de ces substances éliminées par unité de temps.

Pour obtenir ce renseignement, il suffit, lorsqu'on a mesuré leur taux, de connaître le débit de la sécrétion rénale. Pour cela, il faut opérer toujours sur de l'urine qui a été recueillie en totalité dans des conditions de temps bien précisées et dont on a mesuré le volume.

Dans chaque cas particulier, le résultat de l'opération peut être considéré comme la mesure de l'élimination urinaire de ces substances ; le chiffre obtenu varie, en effet, parallèlement à elle ; il permet de suivre ses variations et de comparer sa valeur dans des cas différents. Mais, en réalité, ce chiffre exprime en centigrammes de glycocholate de soude, la quantité de substances abaissantes éliminées par le sujet.

Par lui-même, il ne permet pas de préjuger de la nature de ces substances. Il n'est donc pas possible

de désigner le résultat de la mesure sous un terme expressif. Il doit être considéré comme la valeur d'un coefficient.

On peut opérer sur l'urine des 24 heures et obtenir la valeur de l'élimination quotidienne de ces substances ; nous désignerons le chiffre obtenu sous le nom de coefficient d'abaissement quotidien.

On peut aussi, pour des raisons de commodité, recueillir l'urine pendant un laps de temps moins long et mesurer cette élimination pour une fraction de la journée. Il suffit de se placer toujours dans les mêmes conditions pour obtenir des chiffres qu'on puisse comparer. En particulier, la mesure faite sur l'urine recueillie de 11 h. du soir à 7 h. du matin nous donnera la valeur de ce que nous appellerons le coefficient d'abaissement nocturne.

Si l'on veut suivre avec plus de soin les variations de cette élimination sous diverses influences, on peut la mesurer par heure dans l'intervalle de chaque miction. Le résultat de l'opération sera désigné sous le nom de coefficient d'abaissement horaire.

L'élimination des substances abaissantes en fonction du débit de l'urine, chez le sujet normal.

Nous avons mesuré le coefficient d'abaissement horaire d'un sujet normal, à plusieurs reprises dans le courant de la matinée, et pendant plusieurs jours. Pour chaque expérience ce sujet se trouvait dans les mêmes conditions et était à jeun depuis la veille au soir ; mais il absorbait, à des moments différents d'un jour à l'autre, des quantités d'eau variables, de façon

à modifier dans des proportions voulues son débit urinaire dans l'intervalle de ses mictions.

Voici les résultats obtenus que nous comparons aux chiffres d'abaissement de la tension superficielle de chacun des échantillons d'urine examinés :

Jours	Heures	Débit de l'urine p. heure	Coeffic. d'abaiss. horaire	Abaissement de tension superf.
5 juin.	8 h. $\frac{1}{2}$ —10 h. $\frac{1}{2}$	32 cc.	0,265	124
	10 h. $\frac{1}{2}$ —12 h. $\frac{1}{2}$	20 cc.	0,225	149
12 juin.	8 h. $\frac{1}{2}$ —10 h. $\frac{1}{2}$	105 cc.	0,294	48
	10 h. $\frac{1}{2}$ —12 h. $\frac{1}{2}$	32 cc.	0,230	114
10 juill.	9 h. —10 h. $\frac{1}{2}$	225 cc.	0,210	19
	10 h. $\frac{1}{2}$ —12 h. $\frac{1}{2}$	41 cc.	0,260	107
22 sept.	7 h. $\frac{1}{2}$ —9 h. $\frac{1}{2}$	40 cc.	0,280	112
	9 h. $\frac{1}{2}$ —12 h. $\frac{1}{2}$	23 cc.	0,227	139
23 sept.	8 h. $\frac{1}{2}$ —10 h. $\frac{1}{2}$	20 cc.	0,266	161
	10 h. $\frac{1}{2}$ —12 h. $\frac{1}{2}$	150 cc.	0,220	29
26 sept.	8 h. $\frac{1}{2}$ —10 h. $\frac{1}{2}$	40 cc.	0,250	104
	10 h. $\frac{1}{2}$ —12 h. $\frac{1}{2}$	25 cc.	0,250	140
27 sept.	8 h. —10 h.	92 cc.	0,266	55
	10 h. —12 h. $\frac{1}{2}$	50 cc.	0,242	89
28 sept.	8 h. —10 h.	46 cc.	0,283	110
	10 h. —12 h.	25 cc.	0,232	137
30 sept.	8 h. —10 h.	30 cc.	0,260	123
	10 h. —12 h. $\frac{1}{2}$	160 cc.	0,212	26

Les variations du débit de l'urine ont retenti de façon prononcée sur l'abaissement de la tension superficielle, dont le chiffre, considéré en lui-même, ne permettrait pas de penser qu'il s'agit, dans toutes ces expériences, de même sujet se trouvant dans les mêmes conditions.

Au contraire, le coefficient d'abaissement horaire ne varie que dans des limites très étroites, malgré des différences énormes dans le débit de l'urine.

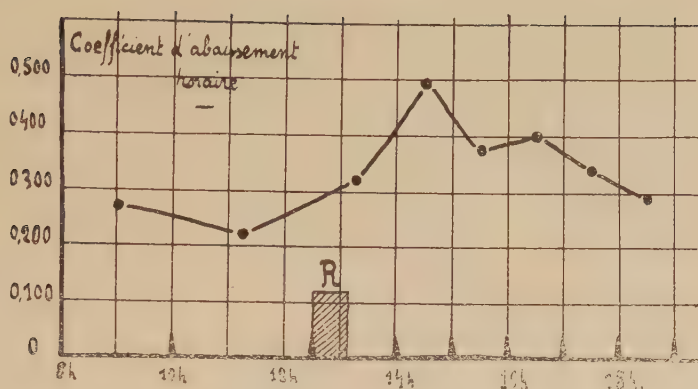
On en peut conclure, chez le sujet normal, que l'élimination des substances abaissantes n'est pas influencée de façon sensible par les modifications de ce débit.

Et l'on voit que la mesure de cette élimination a bien réellement l'avantage, sur la mesure simple de la tension superficielle, de donner un chiffre qui a la valeur d'une caractéristique du sujet étudié, dans les conditions dans lesquelles il se trouve.

De ce fait, cette mesure permet d'étudier les conditions qui sont susceptibles de modifier la valeur de cette élimination.

On voit par exemple, si l'on prolonge l'expérience au-delà de la matinée, que le coefficient d'abaissement horaire augmente de façon sensible après le repas.

Voici pour le prouver une courbe qui traduit les résultats de l'une de nos séries de mesures, toutes concordantes :



Pour interpréter ce fait et en trouver les raisons, il faudrait une étude laborieuse du phénomène et des influences diverses qui peuvent entrer en jeu. Cela n'entre pas dans le cadre de ce travail. Nous avons eu seulement le désir de montrer que la mesure de ce coefficient peut être fort intéressante à divers points de vue, et paraît notamment susceptible de renseigner sur la nature des substances abaissantes éliminées, en permettant de trouver les conditions et les causes qui augmentent l'élimination de ces substances.

Le coefficient d'abaissement nocturne à l'état normal

Pour le moment, nous chercherons seulement à nous placer dans certaines conditions, toujours les mêmes, de façon à préciser, dans ces conditions, les valeurs limites entre lesquelles oscille l'élimination des substances abaissantes chez le sujet normal.

Plutôt que d'opérer sur l'urine des 24 heures, nous avons préféré opérer sur l'urine recueillie de 11 heures du soir à 7 heures du matin, pour les raisons que voici : on risque moins, en général, pendant la nuit, de perdre une partie du liquide sécrété, et d'être par conséquent trompé sur le débit de l'urine ; d'autre part, ce liquide reste moins longtemps au contact du milieu extérieur, et risque moins de fermenter pendant l'été.

Nous avons mesuré le coefficient d'abaissement nocturne de 42 sujets normaux, exempts de toute tare et manifestement intacts au point de vue hépatique.

La valeur de ce coefficient s'est trouvée comprise entre 1 et 2,7.

Elle est en moyenne de 1,73.

Lorsque les mesures sont faites avec soin et dans de bonnes conditions, ce coefficient ne varie guère d'un jour à l'autre, pour le même individu, si le sujet garde sensiblement le même régime.

La valeur de ce coefficient est même, le plus souvent remarquablement constante, surtout si elle se trouve aux environs ou au-dessus de la moyenne, car dans ces conditions, la concentration des substances abaissantes dans l'urine examinée est suffisamment élevée pour que l'action des influences indirectes dont nous ne pouvons tenir compte soit vraiment tout à fait négligeable.

Voici un exemple qui le prouve : nous avons mesuré, tous les jours, du 9 au 22 juillet, le coefficient d'abaissement nocturne d'un sujet normal, toujours

au même régime ; ces 14 mesures nous ont toutes donné des chiffres oscillant entre 2,15 et 2,45.

Sa valeur n'est donc pas sous la dépendance de raisons multiples, complexes et difficiles à analyser, qui empêcheraient de prendre en considération et d'interpréter ses variations.

CHAPITRE VII

Sur l'élimination des substances abaissantes chez les ictériques

L'ictérie est, de l'avis général, le cas pathologique dans lequel l'élimination des substances abaissantes est augmentée au maximum.

Nous allons comparer aux résultats précédemment exposés, ceux que nous avons obtenus en opérant sur des urines d'ictériques, et chercher en particulier si l'élimination des substances abaissantes est indépendante du débit de l'urine, dans ces cas pathologiques comme à l'état normal.

Le coefficient d'abaissement nocturne chez les ictériques

De façon à renseigner d'abord sur l'ordre de grandeur des variations pathologiques de ce coefficient, dont nous avons donné les valeurs limites normales, nous avons mesuré le coefficient d'abaissement nocturne de 17 sujets atteints d'ictère franc.

Voici nos résultats :

I. — M. P..., 28 ans. Ictère catarrhal au 6^e jour. Cholurie pigmentaire sans urobilinurie. C. n. = 14,8.

II. — M. D..., 54 ans. Ictère à évolution trainante avec hépatomégalie chez un syphilitique. Au 12^e jour, cholurie pigmentaire, urobilinurie, troubles graves du métabolisme azoté. C. n. = 13,5.

III. — M. N..., 19 ans. Ictère infectieux au 12^e jour. Température 38°6, cholurie pigmentaire et urobilinurie. C. n. = 12.

IV. — M^e M..., 62 ans. Ictère franc au cours de l'évolution d'une cirrhose hypertrophique avec ascite. Urobilinurie abondante sans cholurie pigmentaire. C. n. = 10,2.

V. — M. T..., 31 ans. Ictère catarrhal au 4^e jour avec cholurie pigmentaire et urobilinurie. C. n. = 9,04.

VI. — M^e Ne..., 42 ans. Colique hépatique. Ictère avec cholurie pigmentaire sans urobilinurie. Au 5^e jour C. n. = 8,02.

VII. — M. Ch..., 25 ans. Ictère catarrhal au 7^e jour. Cholurie pigmentaire et urobilinurie. C. n. = 7,20.

VIII. — M. St..., 57 ans. Ictère franc au cours de l'évolution d'une cirrhose hypertrophique avec ascite chez un tuberculeux. Cholurie pigmentaire légère, et urobilinurie. C. n. = 6,48.

IX. — M. L..., 28 ans. Ictère catarrhal au 7^e jour. Cholurie pigmentaire et urobilinurie. C. n. = 6,09.

X. — M^{lle} Ra..., 26 ans. Ictère catarrhal au 5^e jour. Cholurie pigmentaire sans urobilinurie. C. n. = 6,04.

XI. — M. La..., 34 ans. Ictère catarrhal au 6^e jour. Cholurie pigmentaire et urobilinurie très abondante. C. n. = 5,93.

XII. — M^e J..., 58 ans. Ictère par cancer du pancréas. Au 8^e jour de l'ictère qui est apparu assez

brusquement, cholurie pigmentaire, urobilinurie très légère. C. n. = 5,43.

XIII. — M. Gi..., 45 ans. Ictère assez pâle, mais généralisé chez un tuberculeux porteur d'un gros foie. Urobilinurie abondante sans cholurie pigmentaire. C. n. = 5,27.

XIV. — M^e Sa..., 49 ans. Lithiase biliaire chronique et poussées d'angiocholite avec ictère, cholurie pigmentaire et urobilinurie.

Au cours de l'une de ces poussées : C. n. = 5.

XV. — M. A..., 34 ans. Ictère catarrhal au 10^e jour avec urobilinurie abondante et cholurie pigmentaire très légère. C. n. = 4,27.

XVI. — M. M..., 45 ans. Ictère chronique avec hépatomégalie urobilinurie sans cholurie pigmentaire, troubles graves du métabolisme azoté.

Au 30^e jour de l'ictère : C. n. = 3,72.

XVII. — M. W..., 36 ans. Ictère assez léger mais net et généralisé qui dure depuis des mois chez un sujet porteur d'un gros foie et d'une grosse rate. Urobilinurie abondante sans cholurie pigmentaire. C. n. = 3,56.

On voit que l'élimination des substances abais-santes présente, dans sa valeur, des différences énormes d'un ictérique à l'autre. C'est un fait qui met en évidence l'intérêt de son étude. Sa mesure et l'étude de son évolution nous feront saisir des dissemblances qu'il sera intéressant d'interpréter à la lumière des faits cliniques.

Lorsque nous avons trouvé le c. n. augmenté au maximum, sa valeur était comprise entre 12 et 15. Ce sont des chiffres 8 à 9 fois plus grands que sa valeur moyenne normale (1,73). La différence est donc sensible. Elle est cependant moins grande qu'on aurait pu le penser à priori. La valeur de ce coefficient nous donne en effet, en centigrammes de glycocholate de soude, la quantité de substances abaissantes éliminées par le sujet étudié pendant 8 heures de nuit.

Si l'on admet arbitrairement que dans ces cas, toutes les substances abaissantes de l'urine sont des sels biliaires, on est amené à constater que dans les cas où la cholalurie paraît la plus forte, l'élimination urinaire de sels biliaires ne dépasse pas 50 centigrammes par 24 heures.

Dans la grande majorité des cas, cette élimination est à un taux plus faible ; le c. n. est le plus souvent compris entre 5 et 9 ; la cholalurie atteint au maximum de 15 à 30 centigrammes par jour.

Elle est même certainement à des chiffres plus bas, car il faut tenir compte de la présence presque certaine d'autres substances abaissantes qui ne sont pas des sels biliaires.

Et cependant, dans certains de ces cas, l'ictère franc, la décoloration complète des selles, les signes d'ictère par rétention totale constituaient un ensemble clinique traduisant des lésions hépatiques ou canaliculaires qui doivent entraîner pour les classiques une cholalurie au maximum.

On est donc obligé de reconnaître que même dans ces cas l'élimination urinaire de sels biliaires est toujours à des chiffres relativement très bas. Le taux

de la cholalurie est toujours hors de proportion avec la quantité de ces substances que la sécrétion biliaire chasse tous les jours dans l'intestin.

C'est un premier point d'ordre général intéressant à souligner.

C'est un fait qu'avaient avancé déjà MM. Chabrol et Bénard. Ils ont raison plus encore qu'ils ne le pensaient, car nos mesures fixent la valeur de cette élimination à des chiffres très inférieurs à ceux qu'ils avaient cru pouvoir donner approximativement.

Nos chiffres sont en parfait accord avec ceux de Bisschof qui a pu, dans certains cas d'ictère, doser les sels biliaires de l'urine par une méthode chimique complexe.

L'élimination des substances abaissantes en fonction du débit de l'urine chez les ictériques

Nous avons mesuré successivement, dans le cours de la matinée, sur l'urine de chaque miction, le coefficient d'abaissement horaire de sujets ictériques mis à jeun depuis la veille au soir. Nous avons choisi des sujets nettement cholaluriques, c'est-à-dire ceux pour lesquels l'élimination des substances abaissantes était augmentée dans les proportions les plus fortes. Nous avons pris soin, en réglant les boissons, de faire varier dans des proportions voulues le débit de l'urine dans l'intervalle de leurs mictions.

Voici nos résultats, en regard des valeurs correspondantes du débit urinaire.

	Dates	Heures	Débit de l'urine par heure (q. h.)	Coeffic. d'abais. horaire (c. h.)	c. h. √ q. h.
M. D.... obs. I	26 mai	7 h 9 h	125 cc.	1,69	4,57
		9 h 11 h	70 »	1,14	4,35
		11 h 13 h	50 »	0,99	4,40
	27 mai	7 h 9 h	40 »	0,90	4,50
		9 h 11 h	110 »	1,52	4,60
	28 mai	7 h 9 h	40 »	0,98	4,90
		9 h 11 h	160 »	1,82	4,56
		11 h 13 h	70 »	1,26	4,75
M. L..... obs. IX	15 juil.	7 h 9 h	25 »	0,67	4,25
		9 h 11 h	40 »	0,79	3,95
		11 h 13 h	76 »	1,11	4,10
M. T..... obs. V	5 octob.	7 h 9 h	66 »	1,13	5,90
		9 h 11 h	50 »	1,45	6,50
		11 h 13 h	190 »	2,85	6,55

On voit que dans le cas de cholalurie, contrairement à ce qui se passe chez le sujet normal, l'élimination urinaire des substances abaissantes n'est pas indépendante du débit de l'urine. Les sels biliaires filtrent

à travers le parenchyme rénal d'autant plus facilement qu'est plus grand le débit de l'eau qui les entraîne.

La dernière colonne du tableau ci-dessus nous renseigne sur les rapports qui unissent ce débit et l'élimination de ces produits. Elle montre que dans chaque série d'expériences, le rapport, pour chaque mesure, du coefficient d'abaissement horaire à la racine carrée du débit horaire correspondant, donne un chiffre suffisamment constant. C'est dire que l'élimination de ces substances varie proportionnellement à la racine carrée du débit de l'urine.

Cette conclusion n'a pas la prétention d'être l'énoncé d'une loi physiologique rigoureuse ; il serait difficile de poser cette loi à partir d'expériences portant sur un milieu aussi complexe que l'urine de ces sujets dont les substances abaissantes sont sans doute nombreuses et différentes ; d'autre part, nous n'avons pas le droit d'affirmer l'exactitude de ce que nous avançons, en dehors des limites de nos expériences.

Mais cette conclusion exprime de façon très satisfaisante, dans les limites de débit urinaire ordinairement rencontrées en clinique, les relations qui unissent les variations de ce débit et les variations de l'élimination des substances abaissantes, chez les sujets cholaluriques. Cela nous est suffisant.

Le potentiel d'abaissement nocturne

Si le débit de l'urine varie dans des proportions appréciables, d'un jour à l'autre, chez un sujet cholalurique, ses variations auront donc pour résultat de

modifier le taux de la cholalurie et de faire osciller le c. n. pour des raisons indépendantes de toute modification dans l'atteinte hépatique.

La courbe des valeurs de ce coefficient n'est donc pas susceptible de renseigner par elle-même sur l'évolution de cette atteinte.

Au contraire, d'après les recherches qui viennent d'être exposées, le rapport $\frac{\text{c. n.}}{\sqrt{\text{q. n.}}}$ du coefficient d'abaissement nocturne à la racine carrée du débit nocturne de l'urine (qu'on exprime en litre) est un facteur dont la valeur n'est pas soumise à l'action du débit de l'urine.

Indépendantes du taux de l'élimination aqueuse, les variations de ce rapport ne sont que sous la dépendance des variations de la tension des sels biliaires en circulation dans l'organisme. Sa valeur peut être considérée comme la mesure de cette tension ou, si l'on préfère, du potentiel sous lequel ces substances pèsent sur le filtre rénal.

Et de ce fait, dans le cas de cholalurie, la courbe de ses valeurs permettra de suivre directement l'évolution du trouble pathologique apporté à la sécrétion cholalique.

De façon à préciser sa signification, nous désignerons ce facteur sous le nom de potentiel d'abaissement nocturne.

Voici un exemple qui permettra de mieux comprendre la façon de mesurer ces différents coefficients. Soit un ictérique qui urine de 11 heures du soir à 7 heures du matin 360 cc. d'un liquide dont la tension superficielle est de 778, après alcalini-

sation. On n'en peut pas tirer de conclusions. Il faut diluer l'urine et faire à nouveau la mesure. La tension superficielle de l'urine diluée au demi dans une solution de chlorure de sodium à 10 grammes par litre est de 843 ; le taux de ses chlorures est de 8 grammes par litre. On trouve facilement à partir de ces deux chiffres, grâce à la règle à calcul, que le taux des substances abaissantes de cette dilution, exprimées en glycocholate de soude, est de 14 centigrammes par litre. Le taux de ces substances dans l'urine elle-même est évidemment 2 fois plus grand. Il est de 28 centigrammes par litre.

Le débit de l'urine, pendant ces 8 heures de nuit, fut de 360 centicubes. Le coefficient d'abaissement nocturne est de : $28 \times 0,36 = 10,08$.

Le potentiel d'abaissement nocturne est donné par le rapport : $\frac{10,08}{\sqrt{0,36}} = \frac{10,08}{0,6} = 16,80$.

CHAPITRE VIII

L'épreuve de la cholalurie provoquée

Si l'on fait absorber 1 gr. 50 de sels biliaires à un sujet normal, cette absorption n'a pas la propriété d'augmenter la valeur de l'élimination des substances abaissantes. En voici des preuves.

Dans une première série d'expériences, nous avons fait absorber à un certain nombre de sujets normaux deux cachets de 0 gr. 75 de glycocholate de soude, dans le courant de la matinée ; nous avons mesuré le coefficient d'abaissement horaire (C. h.) avant cette absorption et sur l'urine des 2 ou 3 heures qui l'ont suivie.

Nous nous sommes servis de glycocholate de soude impur fourni par la maison Poulenc.

Voici nos résultats :

	Avant	Après
Sujet 1.....	C. h. = 0,250	C. h. = 0,260
Sujet 2.....	0,221	0,205
Sujet 3.....	0,245	0,232
Sujet 4.....	0,197	0,203
Sujet 5.....	0,162	0,150

On voit que les chiffres trouvés avant et après sont très sensiblement les mêmes, et toujours dans les limites de variations, dans lesquelles oscillent ces chiffres en dehors de toute ingestion.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons mesuré, pendant plusieurs jours de suite, le coefficient d'abaissement nocturne de certains sujets normaux ; nous avons un soir à 11 heures, fait absorber à ces sujets 1 gr. 50 de sels biliaires et nous avons cherché si la valeur de ce coefficient se trouvait, de ce fait, différente de ce qu'elle était les jours précédents.

Le tableau ci-dessous montre que le résultat fut aussi absolument négatif.

Sujet 6.....	Juil. 9	C. n. = 1,55
	10	1,63
	11 (glyc. de soude)	1,70
	12	1,59
	13	1,68
	Juil. 18	C. n. = 1,27
	19 (glyc. de soude)	1,40
	20	1,56
	21	1,37
	12	C. n. = 2,10
	13	1,80
	14	1,86
	15 (glyc. de soude)	1,63
	Juil. 18	C. n. = 1,18
	19	1,27
	20	1,52
	21 (glyc. de soude)	1,33

Il fut pas de même chez un certain nombre de pathétiques.

Voici d'abord les résultats particulièrement démonstratifs et particulièrement faciles à interpréter que nous avons obtenus en opérant sur 3 sujets atteints d'ictère à évolution trainante qui durait, avec des alternatives, depuis 3 semaines à 1 mois.

Leur c. n. qui avait été trouvé fort élevé pour l'un d'entre-eux, au début de la maladie, était revenu à des chiffres relativement assez voisins de la normale.

L'absorption de 1 gr. 50 de sels biliaires a augmenté de façon très sensible la valeur de ce coefficient.

M. D...	Juin. 15	C. n. = 5,7
(obs. II)	16	4,7
	17	5,3
	18 (glyc. de soude)	9,7
	19	5,7
	20	4,5

M. M...	Sept. 20	C. n. = 3,4
(obs. XVI)	21	3,7
	22	3,2
	23 (glyc. de soude)	6,3
	24	3,8

M. Sa...	Juil. 18	C. n. = 3,4
(obs. XIV)	19	2,5
	20 (glyc. de soude)	8,5
	21	3,1
	22	2,1

On sait que les sels biliaires déversés dans l'intestin ne passent pas dans les matières, sont repris, en

grande partie, par la circulation et ramenés au foie par la veine porte,

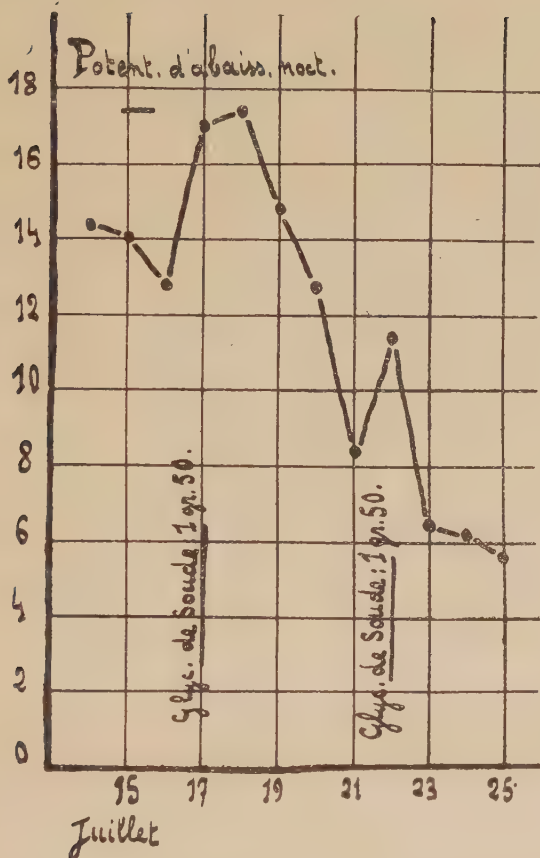
Les faits que nous apportons confirment que chez le sujet normal, le foie les retire de la circulation, sans leur permettre de passer dans les urines. Ces faits montrent d'autre part que chez nos ictériques, le foie fut incapable de fixer les sels biliaires que nous avons fait absorber en supplément et que ceux-ci ont envahi la circulation générale, puis ont filtré à travers le rein.

C'est du moins, semble-t-il, la seule façon logique d'interpréter nos résultats.

Nous avons répété la même expérience sur des sujets atteints d'ictère à évolution plus rapide, éliminant des substances abaissantes en quantité nettement exagérée.

On sait que dans ces conditions les variations du débit de l'urine sont susceptibles de faire osciller, indépendamment de toute autre raison, la courbe du c. n. Sur la courbe de ce coefficient, il ne serait donc pas facile de lire le résultat de l'épreuve. Il faut tenir compte des variations de ce débit, se dégager, comme nous l'avons dit, de son influence et lire ce résultat sur la courbe du potentiel d'abaissement.

Voici d'abord une courbe montrant le résultat obtenu, à deux reprises, sur un sujet atteint d'ictère catarrhal aigu :



Voici d'autre part, deux tableaux qui résument les résultats de l'épreuve faite sur deux autres sujets cholaluriques :

M. St...	Juil.	25	C. n. = 7,65	P. n. = 13
(obs. VIII)		26	5,46	12,8
		27	6,70	13,3
		28 (glyc. de soude)	7,97	17
		29	7,68	15,3
		30	6,46	13,2

M. Ch... Oct.	12	C. n. = 7,45	P. n. = 14
(obs. VII)	13	5,10	12,2
	14	4,80	10,8
	15 (glyc. de soude)	7,62	16,3
	16	8,20	16
	17	6,45	13,6

On constatera que d'une façon générale, cette absorption de sels biliaires a retenti de façon moins prononcée sur l'élimination des substances abaissantes de ces sujets cholaluriques que sur celle de nos 3 ictériques précédents, dont le c. n. était relativement bas. Cela peut sembler étonnant à première vue, car l'impossibilité pour le foie de fixer les sels biliaires paraît à priori maxima dans le cas de cholalurie élevée.

L'explication du fait est très simple. Dans le cas de cholalurie élevée, la tension des sels biliaires dans les humeurs est déjà relativement forte ; elle augmente encore, lorsqu'on introduit artificiellement dans l'organisme un surcroît de ces substances ; mais proportionnellement au taux qu'elle avait atteint déjà, cette augmentation est relativement légère ; aussi l'ingestion de cette quantité de sels biliaires ne peut pas être extrêmement active.

Il est facile de comprendre que son influence soit, au contraire, beaucoup plus nette lorsque les humeurs ne sont pas encombrées de sels biliaires, pour peu que le foie soit incapable de fixer un surcroît de ces produits.

C'est un fait fort important pour nous ; car c'est dans ces cas où le c. n. est augmenté de façon très

modérée que se pose le plus important de tous les problèmes, en matière de cholalurie : l'existence même des sels biliaires dans l'urine.

On a pu constater que cette question se pose pour un certain nombre des ictériques dont nous avons mesuré le c. n. La cholalurie ne fait pas de doute, pensons-nous, lorsque la valeur de ce coefficient atteint les chiffres très élevés que nous avons indiqués ; mais sa valeur est parfois très près des chiffres normaux ; il est impossible, dans ces cas, de dire s'il s'agit de cholalurie très légère ou d'une élimination plus abondante des substances abaissantes qui passent normalement dans l'urine.

Entre ces chiffres extrêmes, nous avons trouvé tous les intermédiaires ; et nous n'avons pas de valeur limite à partir de laquelle on puisse sans discussion se prononcer dans un sens ou dans l'autre.

Nous pensons que, dans les cas douteux, le résultat obtenu après absorption de sels biliaires, permettra de résoudre le problème.

Nous nous basons sur les considérations théoriques que voici :

Si les sels biliaires absorbés passent dans l'urine, il ne nous paraît pas douteux que ce fait anormal permette d'affirmer que la glande hépatique se trouve saturée de ces produits, du fait d'obstruction ou d'insuffisance de la cellule glandulaire. C'est là le point important à mettre en évidence, car c'est le fait primordial qui tient sous sa dépendance et qui a pour résultat la mise en circulation de ces substances et la cholalurie.

Si l'épreuve, recherchée dans de bonnes conditions,

est négative, sans discussion possible, on peut, pensons-nous, nier la présence de sels biliaires dans l'urine, car un foie capable de fixer ceux de ces produits qu'on introduit artificiellement dans l'organisme, doit être à fortiori capable de fixer et de garder ses propres sels biliaires.

Nous nous proposons d'étendre et de compléter ces recherches, de façon à préciser les conditions dans lesquelles cette épreuve est positive, et les modalités diverses des résultats obtenus.

A partir des moyens d'étude des substances abaisantes de l'urine, qui sont l'objet de ce travail, nous espérons obtenir des renseignements intéressants sur la cholalurie dans les divers états pathologiques, sur son rythme et sur son évolution.

Conclusions

Nous avons trouvé la loi de l'action des sels biliaires sur la tension superficielle de l'eau et les lois de l'action abaissante indirecte qu'exerce le chlorure de sodium.

Ces lois se résument en une formule mathématique relativement simple qui donne le moyen de doser les sels biliaires en solution chlorurée sodique à partir de deux renseignements : la tension superficielle du liquide et le taux de ses chlorures.

Il serait possible de doser de la même façon les sels biliaires dans l'urine s'ils étaient les seuls produits abaissants de ce liquide organique.

Parmi les substances de l'urine, celles qui nous sont connues et dont on peut déceler la présence ne sont pas susceptibles de gêner ce dosage, sauf certaines exceptions faciles à dépister et rarement rencontrées ; mais les produits mal connus qui composent le non-dosé urinaires échappent à l'enquête expérimentale. On ne peut pas affirmer que tous manquent d'action sur la tension superficielle de l'eau ; et par le moyen physique que nous avons adopté, nous ne sommes pas certains de doser, dans l'urine, les sels biliaires et eux seuls.

Mais les lois que nous avons posées ne sont pas, dans leur forme générale, spéciales à l'action des sels biliaires. Nous avons montré, à titre d'exemple, qu'elles commandent aussi les modifications de ten-

sion superficielle qui résultent de la présence d'une autre substance abaissante, la peptone. Elles semblent donc de portée générale.

En effet, l'expérience montre que la méthode de dosage basée sur elles est applicable à toutes les substances abaissantes de l'urine, dans certaines limites qui ont été précisées. Elle permet de mesurer le taux de l'ensemble de ces substances abaissantes.

Pour mesurer ce taux, il faut opérer sur l'urine alcalinisée, mesurer sa tension superficielle et doser ses chlorures. A partir des deux renseignements ainsi obtenus, le résultat cherché s'obtient par simple lecture sur une règle à calcul spéciale.

Connaissant ce taux et le débit de la sécrétion rénale, il est facile de mesurer la quantité de ces substances abaissantes éliminées pendant un laps de temps donné. Nous désignons le résultat de cette mesure sous le nom de coefficient d'abaissement horaire, nocturne ou quotidien suivant le temps pendant lequel a été recueilli l'urine qu'on examine.

La valeur de cette élimination ne peut pas être considérée comme celle de la cholalurie elle-même ; mais elle est évidemment susceptible, dans le cas de cholalurie, de renseigner sur son taux et de permettre de suivre son évolution.

L'expérience montre, chez le sujet normal, que la valeur de cette élimination est indépendante du débit de l'urine, qui retentit de façon si sensible sur le chiffre de la tension superficielle du liquide. On obtient, quelque soit ce débit, un coefficient d'abaissement constant dont la valeur est une caractéristique du sujet étudié.

Chez les ictériques l'élimination des substances abaissantes est presque toujours nettement augmentée ; mais l'augmentation est moindre qu'on aurait pu le penser. La mesure prouve que la cholalurie est toujours à des chiffres assez bas et ne dépasse pas 50 centigrammes de sels biliaires par 24 heures.

Le taux de cette cholalurie n'est pas indépendant du débit de l'urine. Le coefficient d'abaissement varie proportionnellement à la racine carrée de ce débit.

Le rapport du coefficient d'abaissement à la racine carrée du débit correspondant, que nous désignons sous le nom de potentiel d'abaissement, est dégagé de cette influence.

Sa mesure, qui est à l'abri de toute influence étrangère au fait pathologique lui-même, permettra donc de suivre l'évolution du trouble pathologique apporté à la sécrétion cholalique.

L'absorption de sels biliaires, à la dose de 1 gr. 50 est incapable d'augmenter l'élimination des substances abaissantes chez le sujet normal. Cette absorption augmenta au contraire, de façon sensible, la valeur de cette élimination chez les ictériques que nous avons étudiés.

Le fait paraît lié à l'impossibilité dans laquelle se trouve le foie des sujets cholaluriques de fixer les sels biliaires, qui passent en effet dans la circulation générale puisqu'il s'en trouve dans l'urine.

Cette épreuve paraît donc un moyen de savoir si la glande hépatique est ou non saturée de sels biliaires et peut ou non les laisser passer dans la circulation. De ce fait, elle paraît susceptible de dire, dans les

cas douteux, si une augmentation relativement modérée du coefficient d'abaissement est ou non fonction de cholalurie légère.

DOUMER.

Vu : *Pour le Doyen :*

G. POUCHET.

Vu : *le Président :*

M. LABBÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur,

ISTRIA.

BIBLIOGRAPHIE

- AMMANN. — La dépression de la constante capillaire des urines pathologiques. Bulletin des Sciences pharmacologiques ; tome V ; année 1902.
- BARDIER et CLUZET. — Sur la tension superficielle des liquides de l'organisme. C. R. société de Biologie ; 15 janvier 1902.
- BILLARD et DIEULAFE. — Sur l'abaissement de la tension superficielle des liquides par les savons et les sels biliaires. C. R. Société de Biologie ; 1 mars 1902.
- BILLARD et DIEULAFE. — L'action des sels minéraux sur la tension superficielle des urines d'ictériques. C. R. Société de Biologie ; 8 mars 1902.
- BILLARD et DIEULAFE. — Influence de la dilution aqueuse de la bile sur sa tension superficielle. C. R. Société de Biologie ; 15 mars 1902.
- BILLARD et DIEULAFE. — Tension superficielle et viscosité de la bile salée ; C. R. Société de Biologie ; 12 Avril 1902.
- BILLARD, DIEULAFE et MALLY. — Rapport sur la tension superficielle des urines salées. C. R. Société de Biologie ; 28 juin et 20 décembre 1902.
- BILLARD et PERRIN. — Rapport entre la toxicité urinaire et la tension superficielle des urines. C. R. Société de Biologie ; 21 janvier 1905.
- BILLARD et PERRIN. — Variations de la tension superficielle et de la toxicité urinaire au cours de quelques maladies. C. R. Société de Biologie ; 4 février 1905.
- BILLARD et PERRIN. — Sur la tension superficielle de l'urine des herbivores. C. R. Société de Biologie ; 4 mars 1905.
- BRULE. — Recherches récentes sur les ictères. Masson, Paris, 1919.
- CHABROL et BÉNARD. — Les ictères. Actualités médicales. Baillière, Paris 1921.
- CHAUFFARD et GOURAUD. — Valeur clinique de la réaction de Hay pour la recherche des principes biliaires dans les urines. Journ. Phys. Path. Générales ; 1901 ; p. 461.

- CLUZET et FRENCKEL. — Recherches sur la tension superficielle des urines. *Journ. de Phys. et de Path. générales.* 1901 ; p. 151.
- E. DOUMER et Edmond DOUMER. — La loi de l'abaissement de la tension superficielle de l'eau distillée par le glycocholate de soude. *C. R. Société de Biologie* ; 12 février 1921.
- E. DOUMER et Edmond DOUMER. — Action du chlorure de sodium sur la tension superficielle des solutions aqueuses de glycocholate de soude. *C. R. Société de Biologie* ; 12 mars 1921.
- E. DOUMER et Edmond DOUMER. — Tension superficielle des solutions de chlorure de sodium dans l'eau distillée. *C. R. Société de Biologie* ; 11 avril 1921.
- E. DOUMER et Edmond DOUMER. — Action secondaire des fortes concentrations de chlorure de sodium sur la tension superficielle des solutions aqueuses de glycocholate de soude. *C. R. Société de Biologie* ; 11 avril 1921.
- Edmond DOUMER. — L'action du taurocholate de soude sur la tension superficielle de l'eau. *C. R. Société de Biologie.*
- Edmond DOUMER. — L'action de la peptone sur la tension superficielle de l'eau. *C. R. Société de Biologie* ; 11 février 1922.
- DUCLAUX. — Sur la tension superficielle des liquides. *Annales de Chimie et de Physique*, 1870, page 378.
- DUCLAUX. — Sur la tension superficielle dans la série des alcools et des acides gras. *Annales de Chimie et de Physique*, 1878, page 76.
- FELTZ et RITTER. — Action des sels biliaires sur l'économie. *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie.* 1874, page 561
- GARES. — Des méthodes de recherche des pigments et des sels biliaires dans les urines. Thèse de Toulouse, 1902.
- GILBERT, CHABROL et BÉNARD. — La cholurie saline dans les ictères. *C. R. Société de Biologie* ; 19 décembre 1920.
- GILBERT, CHABROL et BÉNARD. — Recherches stalagmométriques sur la cholurie saline. *C. R. Société de Biologie* ; 15 janvier 1921.
- GUYE et PERROT. — Etude clinique sur l'emploi du compte-gouttes pour la mesure des tensions superficielles.

- Archives des sciences, physiques et naturelles de Genève. Série 4, 1901, page 387.
- LAMBLING. — Précis de Biochimie, 1921, Masson.
- LIPPENS. — Recherches stalagmométriques sur l'urine humaine. Bulletin Société Royale des Sc. Mod. et Nat. Bruxelles 1901, page 156.
- LIPPENS et BERTE. — A propos de la tension superficielle et de la toxicité de l'urine. Bul. Société Royale des Sc. Méd. et Nat. Bruxelles, 1909 ; page 18.
- LYON-CAEN. — La tension superficielle. Son application à la différenciation des choluries et à l'étude du rôle du foie dans les ictères. Thèse, Paris, 1910.
- MEILLÈRE. — Sur la tension superficielle des urines. C. R. Société de Biologie ; 15 janvier 1902.
- PERRIN. — Relation entre la tension superficielle des urines et leur toxicité. Thèse, Lyon, 1906.
- RIBADEAU-DUMAS. — Ictère et splénomégalie. Thèse de Paris, 1904.
- RIST et RIBADEAU-DUMAS. — Essais d'immunisation du lapin contre l'action hémolytique du taurocholate de soude. C. R. Société de Biologie ; 28 novembre 1903.
- TROISIER. — Tension superficielle, dégradation des albuminoïdes et insuffisance hépatique. Bulletin Société Méd. Hôp. de Paris ; 28 octobre 1921.
- ZUNG. — Recherches stalagmométriques sur les albumines et les peptones. Bulletin de la Société Royale des Sc. Méd. et nat. Bruxelles, 1906 ; page 187.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	7
CHAPITRE I. — Les raisons des variations de la tension superficielle de l'urine.	11
CHAPITRE II. — Les lois de l'action abaissante des sels biliaires en solution chlorurée sodique.	15
CHAPITRE III. — L'action des substances de l'urine sur la tension superficielle de l'eau.	20
CHAPITRE IV. — La mesure du taux des substances abaissantes de l'urine.	24
CHAPITRE V. — La technique de la mesure du taux des substances abaissantes de l'urine.	33
CHAPITRE VI. — Sur l'élimination des substances abaissantes chez le sujet normal.	37
CHAPITRE VII. — Sur l'élimination des substances abaissantes chez les ictériques.	44
CHAPITRE VIII. — L'épreuve de la cholalurie provoquée.	53
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE.	65
